

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
3 mai 2001 (03.05.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/30357 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷:

A61K 31/57, A61P 5/30

(74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet Gefib,
82, rue Baudin, F-92300 Levallois Perret (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02939

(81) États désignés (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international:

24 octobre 2000 (24.10.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

PCT/FR99/02588 25 octobre 1999 (25.10.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*): LABO-
RATOIRE THERAMEX [MC/MC]; 6, avenue du Prince
Héréditaire Albert, MC-98000 Monaco (MC).

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requies.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): PARIS,
Jacques [FR/FR]; Le Clos de Cimiez, Bâtiment E, Porte 1,
31, avenue Cap de Croix, F-06100 Nice (FR). THOMAS,
Jean-Louis [FR/FR]; 16, rue Gabriel Peri, F-94220 Char-
enton-le-Pont (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: NOVEL HORMONAL COMPOSITION AND THE USE THEREOF

(54) Titre: NOUVELLE COMPOSITION HORMONALE ET SON UTILISATION

(57) Abstract: The invention relates to the field of therapeutic chemistry, in particular the field of pharmaceutical hormone technology. More specifically, the invention relates to novel hormonal pharmaceutical compositions comprising an oestrogen-progesterone combination consisting of an oestrogen compound and a progesterone compound combined or mixed with one or more pharmaceutically compatible, inert, non-toxic excipient that is/are suitable for oral administration. The invention also relates to the use of said oestrogen-progesterone mixture in which the oestrogen component and the progesterone component are administered in a combined manner. This combination can be prescribed continuously or intermittently, for treating oestrogen-progesterone deficiencies, for preventing osteoporosis and cardiovascular diseases in menopausal women. The invention also relates to a method for producing these novel pharmaceutical oestrogen-progesterone compositions.

(57) Abrégé: La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale. Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques hormonales formées d'une association estroprogestative constituée d'un composé estrogène et d'un composé progestatif, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables, destinées à l'administration par voie orale. La présente invention concerne aussi l'utilisation du mélange estroprogestatif dans lequel le composant estrogénique et le composant progestatif sont administrés de façon combinée. L'association combinée peut être prescrite de façon continue ou intermittente, en vue de la réalisation d'une composition destinée à traiter les carences estrogéniques, à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée. L'invention a encore pour objet un procédé de préparation de ces nouvelles compositions pharmaceutiques estroprogestatives.

WO 01/30357 A1

NOUVELLE COMPOSITION HORMONALE ET SON UTILISATION

La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus
5 particulièrement au domaine de la technique pharmaceutique hormonale.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques formées
d'une association estroprogestative en vue de la correction des carences estrogéniques
chez la femme, qu'elle qu'en soit l'origine, et plus spécialement chez la femme
10 ménopausée .

Elle a en particulier pour objet une association estroprogestative, caractérisée en ce
qu'elle est constituée par des unités de prise renfermant une combinaison d'un
progestatif et d'un estrogène, les deux composants étant présents simultanément dans
chaque prise médicamenteuse.

15 Elle a spécifiquement pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées
au traitement hormonal substitutif de la ménopause, renfermant comme principe actif
un agent progestatif choisi parmi le nomegestrol et ses esters et un agent estrogène
choisi parmi l'estradiol et ses esters et les estrogènes conjugués équins.

20 Cette association est destinée à être administrée par voie orale, de façon continue ou
discontinue.

Comme on le sait, l'espérance de vie de la femme est passée en moins d'un siècle de
50 à 80 ans, tandis que l'âge moyen de survenue de la ménopause est resté inchangé.
25 Ainsi, les femmes passent près du tiers de leur vie en état de carence estrogénique, ce
qui est à l'origine de l'augmentation du risque d'ostéoporose et de maladies cardio-
vasculaires. Le traitement substitutif de la ménopause est donc devenu très courant. Il
est administré soit par voie orale soit, au moins pour sa composante estrogénique, par
voie percutanée. Néanmoins, l'observance paraît meilleure lorsque le traitement est
30 administré per os (ETTINGER et al, 1998).

Le traitement substitutif séquentiel de la ménopause guérit la symptomatologie climatérique. Il prévient l'ostéoporose et la survenue des maladies cardiovasculaires. Il crée des cycles artificiels qui sont suivis par une hémorragie de privation. Ce schéma thérapeutique convient tout particulièrement aux femmes dont la ménopause est récente mais il n'est pas toujours bien accepté à long terme, ce qui explique en partie la médiocre observance du traitement (DRAPIER FAURE E. ; Gynécologie, 1992, 43: 271-280).

Pour pallier cet inconvénient, on a mis au point des associations combinées où les deux composants sont pris simultanément, de façon continue ou discontinue, le progestatif ayant pour effet de s'opposer en permanence à l'action proliférative de l'estrogène sur l'endomètre, en provoquant une atrophie de l'endomètre et, par voie de conséquence, l'absence d'hémorragie de privation (HARGROVE J.T., MAXSON W.S., WENTZ A.C., BURNETT L.S, Obstet Gynecol, 1989, 73 : 606-612). En effet, dans ces conditions, l'atrophie endométriale est forte (WOLFE et PLUNKETT, 1994; PIEGSA et al, 1997; AFFINITO et al, 1998), il n'y a pas d'hyperplasie endométriale (STADBERG et al, 1996) et la fréquence des saignements est faible et diminue avec le temps (PIEGSA et al, 1997; CARRANZA-LIRA, 1998; ETTINGER et al, 1998). Avec ce type de traitement, l'observance est, d'une façon générale, bonne (EIKEN et KULTHOFF, 1995; DOREN et al, 1996), et meilleure qu'avec un traitement séquentiel (EIKEN et al, 1996). La qualité de vie paraît, elle aussi, améliorée (ULRICH et al, 1997). On sait aussi que ce type de traitement protège la masse osseuse (EIKEN et al, 1996; EIKEN et al, 1997; HART et al, 1998; RECKER et al, 1999).

Ce schéma " sans règles " convient plus particulièrement aux femmes dont la ménopause est déjà ancienne. Il peut être prescrit en relais des associations séquentielles afin d'améliorer l'observance au long cours du traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Lors des traitements séquentiels, la dose de progestatif choisie est celle qui conduit à long terme à moins de 1 % d'hyperplasie endométriale lorsque le progestatif est

administré en discontinu, plus de 10 jours par cycle, chez les femmes ménopausées sous estrogénothérapie substitutive (WHITEHEAD et coll., J. Reprod. Med, 1982, 27 : 539-548, PATERSON et coll., Br Med J, 1980, 22 March : 822-824).

La dose de progestatif à utiliser dans un traitement substitutif combiné est en général déduite de celle qui est habituellement prescrite dans les schémas séquentiels.

C'est l'exemple de la progestérone micronisée, de la didrogestérone (FOX H., BAAK J., VAN DE WEIJER P., AL-AZZAWI E., PATERSON M., JOHNSON A., MICHELL G., BARLOW D., FRANCIS R., 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 119) et de l'acétate de médroxyprogestérone (BOCANERA R., BEN J., COFONE M., GUINLE I., MAILAND D., SOSA M., POUDES G., ROBERTI A., BISO T., EZPELETA D., PUCHE R., TOZZINI R., 7 th International Congress of the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 40) qui ont été utilisées respectivement à la posologie de 100, 10 et 5 mg/jour, avec des résultats encourageants sur le plan clinique et endométrial.

Le traitement combiné est le plus souvent utilisé de façon continue, c'est-à-dire sans interruption. Certains sont cependant partisans de l'utiliser de façon intermittente, par exemple 25 jours par mois (BIRKAUSER M et al ; Substitution hormonale : une indication bien posée et des schémas de traitement individuels sont déterminants pour le succès du traitement, Méd et Hyg, 1995, 53 : 1770-1773). L'interruption thérapeutique a pour but de faire disparaître l'inhibition exercée par le progestatif sur la synthèse des récepteurs de l'estradiol et de la progestérone et éviter ainsi la baisse de réceptivité des tissus hormono-dépendants.

Le progestatif utilisé selon la présente invention est le nomegestrol ou un de ses esters, notamment l'acétate de nomégestrol. L'acétate de nomegestrol est un progestatif puissant, actif par voie orale et qui a un profil pharmacologique original :

-à l'inverse des dérivés de 19-nortestosterone, l'acétate de nomegestrol ne manifeste aucune activité androgénique et estrogénique résiduelle;

-comme les dérivés de la 17alpha-hydroxyprogesterone, il présente un profil pharmacologique pur, mais à l'inverse de ceux-ci, il a un puissant effet antigonadotrope.

Il appartient à la catégorie des progestatifs qualifiés d'hybrides (OETTEL et al, 1999) qui ne sont pas porteurs d'effets métaboliques délétères du fait de l'absence de fonction 17alpha-ethinyl et qui combinent les avantages des dérivés de progestérone avec ceux des dérivés plus modernes de la 19-nortestosterone.

- 5 Son utilisation en administration séquentielle lors de la ménopause à la dose de 5 mg/jour, 12 jours par cycle, en association avec différents types d'estrogènes, permet de prévenir l'hyperplasie endométriale comme l'a montré une étude multicentrique sur 150 femmes durant 1 an (THOMAS J.L, BERNARD A.M., DENIS C, 7 th International Congress on the Menopause, Stockholm, 20-24 Juin 1993, abstr 372).
- 10 L'absence d'hyperplasie a été confirmée dans une étude où l'acétate de nomegestrol a été administré à la même dose, 14 jours par cycle, chez des femmes traitées par l'estradiol percutané (BERNARD A.M. et al. Comparative evaluation of two percutaneous estradiol gels in combination with nomegestrol acetate in hormone replacement therapy. XIV World Congress of Gynecology and Obstetrics, FIGO, 15 Montréal, 24-30 September 1994). Cette utilisation, objet du brevet français 2.737.411 au nom de la Société Demanderesse revendique une fourchette de doses entre 1,5 et 6 mg, de préférence entre 2,5 et 5 mg.

- L'**estrogène** utilisé est l'estradiol, libre ou estérifié, et notamment le valérate d'estradiol, 20 ou des estrogènes conjugués équins, qui se présente selon une formulation active par voie orale. Il a été montré qu'une dose d'estradiol comprise entre 1 et 2 mg/jour permettait de combattre l'hypoestrogénie présente chez les femmes ménopausées.

- L'acétate de nomegestrol et l'estradiol libre ou estérifié, ou les estrogènes conjugués 25 équins sont administrés sous une des formes permettant l'administration par voie orale : gélules, capsules, pilules, sachets de poudre, comprimés, comprimés enrobés, dragées etc.

- La présente invention est caractérisée par le fait qu'elle constitue une nouvelle association estroprogestative, active par voie orale, administrée d'une manière 30 combinée. La présente invention a également pour objet l'utilisation des compositions

selon l'invention dans la correction des carences estrogéniques, dans la prévention de l'ostéoporose et des maladies cardio-vasculaires chez la femme ménopausée.

La présente invention se définit également par :

5

a) le fait qu'il s'agit d'une association estroprogestative différente de celles décrites précédemment pour le même type d'indications.

Certains brevets revendiquent l'utilisation de combinaisons estro-progestatives en continu pour le traitement substitutif de la ménopause. C'est par exemple le cas des
10 brevets US 5108995 ou EP 309263. Cependant, de façon évidente, ces brevets revendiquent des traitements multiséquentiels avec des changements de doses des principes actifs. C'est aussi le cas des brevets déposés aux USA (US 4820831 A) et en Europe (EP 136 011) au nom de PLUNKETT. Ces brevets revendiquent l'usage de nombreux estrogènes et de nombreux progestatifs dans le traitement substitutif de la
15 ménopause. Il apparaît cependant que ces revendications ne couvrent pas l'usage de tous les progestatifs d'une part pour des raisons scientifiques et d'autre part pour des raisons scientifiques et juridiques liées à la formulation des revendications de ces deux brevets :

1) L' utilisation de nombreux progestatifs est basée sur des équivalences avec l'un
20 d'entre eux, en l'occurrence le levonorgestrel. Cette approche n'apparaît pas recevable car les différents progestatifs se caractérisent par des profils pharmacologiques très différents et il n'est pas possible de déduire les doses à utiliser par un système d'équivalence simple et unique. Cette impossibilité devient évidente si on considère les fourchettes de doses actives de différents progestatifs proposées dans 3 brevets
25 différents (tableau 1).

On constate que la limite inférieure pour les différents progestatifs varie dans un rapport de 2,4 à 50 tandis que la dose supérieure varie dans un rapport de 1 à 50. Donc, pour des indications de même type, les fourchettes de doses varient d'un brevet à l'autre d'une manière considérable, ce qui montre que le système d'équivalence n'apporte pas
30 de crédibilité aux relations qui pourraient être établies entre progestatifs.

- 2) Au-delà de cela, on peut légitimement penser que les doses revendiquées devraient être basées sur des données de pharmacologie clinique et / ou de clinique préalablement publiées et communément admises. Or, si on considère les doses définies comme dans les brevets PLUNKETT, on voit aisément que, dans la plupart des cas, les doses actives publiées il y a déjà longtemps, c'est-à-dire avant que ces brevets ne soient déposés (NEUMANN, 1977) ou à une date plus récente (KUHL, 1996), sont très cohérentes mais ne sont que rarement comprises dans les fourchettes de doses revendiquées dans les brevets au nom de PLUNKETT (tableau 2).
- 10 Cette constatation est également valide si on prend en compte, au lieu des doses actives comme précédemment, le rapport entre les doses actives en prenant comme référence (=1) le norgestrel (tableau 3).

Tableau n° 1

Doses ($\mu\text{g/j}$) des différents progestatifs revendiqués selon les brevets

PROGESTATIF	BREVET	DOSE ($\mu\text{g/j}$)	
		Mini	Maxi
Levonorgestrel	WO 95/17194	60	125
Levonorgestrel	EP 025607 A1	25	100
Levonorgestrel	PLUNKETT	25	75
Gestodene	WO 95/17194	50	75
Gestodene	EP 025607 A1	10	70
Desogestrel	WO 95/17194	60	150
Desogestrel	EP 025607 A1	25	100
3-ketodesogestrel	WO 95/17194	60	150
3-ketodesogestrel	EP 025607 A1	25	100
Noresthisterone	WO 95/17194	350	750
Noresthisterone	EP 025607 A1	85	350
Noresthisterone	PLUNKETT	150	1000
Norethisterone Acét	PLUNKETT	100	1000
Norgestimate	WO 95/17194	200	300
Norgestrel	PLUNKETT	50	150
Ethinodiol diacétate	PLUNKETT	100	1000
Dihydrogesterone	PLUNKETT	5000	30000
MPA	PLUNKETT	1000	15000
Norethynodrel	PLUNKETT	200	5000
Allylestrenol	PLUNKETT	1000	10000
Lynestrenol	PLUNKETT	100	2000
Quingestanol Acétate	PLUNKETT	50	1000
Medrogestone	PLUNKETT	1000	10000
Norgestriénone	PLUNKETT	20	200
Diméthistérone	PLUNKETT	500	15000
Ethistérone	PLUNKETT	1000	25000
Ciprotérone Acétate	PLUNKETT	100	10000
Ciprotérone Acétate	WO 95/17194	100	200

Tableau n° 2
Doses de chaque progestatif selon les différentes sources bibliographiques

	Brevet US 4826831		PUBLICATION NEUMANN				KUHL	
	Mini	Maxi	Endo (1)	Menstruation (2)	Ovul (3)	Contraception (4)	Endo (1)	Ovul (3)
Levonorgestrel	25	75					400	60
Norgestrel	50	150	1200	2000	100	250		
Norethisterone	150	1000	12500	5000	800	1000	10000	400
Norethisterone Acétate	100	1000	4500		800	1000		
Ethinodiol diacétate	100	1000						
Dydrogesterone	5000	30000						
MPA	1000	15000	5500	25000		5000		
Norethynodrel	200	5000	10000	7500	6000	2500		
Allylestrenol	1000	10000	1750					
Lynestrenol	100	2000	5000			2500		
Quingestanol Acétate	50	1000						
Medrogestone	1000	10000						
Norgestrienone	20	200						
Dimethisterone	500	15000						
Ethisterone	1000	25000						
CIP Acétate	100	10000	1000		1000	2000	2000	1000

Les cases en gris correspondent à des doses actives en dehors de la fourchette de doses revendiquée dans les brevets "PLUNKETT Dose nécessaire (µg/j) pour avoir la transformation de l'endomètre (1), pour avoir un délai d'apparition des règles adéquat (2), pour inhiber l'ovulation (3), pour avoir un effet contraceptif (4)

Tableau n° 3 : Rapports de doses de chaque progestatif selon les différentes sources bibliographiques
Le progestatif de référence est le norgestrel (= 1)

	Brevet US 4826831 Rapport		NEUMANN			
	Mini	Maxi	Endomètre (1)	Ovulation (3)	Menstruation (2)	Contraception(4)
Levonorgestrel	0,5	0,5				
Norgestrel	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Norethisterone	3,0	6,7	10,4	8,0	2,5	4,0
Norethisterone Acétate	2,0	6,7	3,8	8,0		4,0
Ethinodiol diacétate	2,0	6,7				
Dydrogesterone	100,0	200,0				
MPA	20,0	100,0	4,6		12,5	20,0
Norethynodrel	4,0	33,3	8,3		3,8	10,0
Allylestrenol	20,0	66,7	1,5	60,0		
Lynestrenol	2,0	13,3	4,2			10,0
Quingestanol Acétate	1,0	6,7				
Medrogestone	20,0	66,7				
Norgestrienone	0,4	1,3				
Dimethisterone	10,0	100,0				
Ethisterone	20,0	166,7				
CIP Acétate	2,0	66,7	0,8	10,0		8,0

Les cases en grisé correspondent à des doses actives en dehors de la fourchette de rapports revendiqués dans les brevets U.S. et EP précités au nom de PLUNKETT(1), (2), (3), (4) : voir tableau 2

Raisons liées aux revendications

- 1) Dans le brevet US précité, les revendications 1 et 2 sont consacrées au traitement continu; les seuls progestatifs revendiqués sont le di-norgestrel et le levonorgestrel. Les revendications suivantes s'adressent au traitement discontinu pluriséquentiel, c'est-à-dire à un schéma thérapeutique différent de celui proposé dans la présente demande de brevet. Pour ce dernier type de régime thérapeutique, les progestatifs revendiqués sont plus nombreux, mais la liste en est précise et limitée comme il ressort de la rédaction du type Markush desdites revendications et elle n'inclut pas le nomegestrol et ses esters.
- 2) Le brevet européen ne revendique que le traitement combiné continu; les estrogènes et les progestatifs revendiqués sont listés dans des tableaux présents dans le corps du texte et rappelés dans les revendications. Là encore le nomegestrol et ses esters ne figurent pas dans les listes de progestatif pouvant être utilisés. Or l'acétate de nomegestrol se caractérise par un effet progestatif puissant, une absence d'effets androgéniques et estrogéniques résiduels ainsi que par un pouvoir anti-estrogénique puissant qui se traduit au niveau de l'endomètre par une forte activité anti-mitotique et, en conséquence, un fort effet atrophiant. De ce fait, il ne peut pas être assimilé aux autres progestatifs et concevoir une correspondance de doses par rapport à un autre progestatif pris comme référence, ne peut qu'être erronée. De plus, l'acétate de nomegestrol se caractérise par une très bonne tolérance; il n'a aucune action sur le profil des lipides, la tolérance aux glucides, la pression artérielle et les facteurs de coagulation même lorsqu'il est utilisé à des doses plus fortes que celles décrites dans la présente demande de brevet et pour des traitements de longue durée (BASDEVANT et al 1997). Cet aspect est très important car l'objectif qui consiste à utiliser le traitement substitutif le moins toxique possible en employant les doses les plus faibles possibles, est commun à tous les thérapeutes. En cela, l'acétate de nomegestrol se distingue de nombreux dérivés de 19-nortestostérone cités dans les brevets PLUNKETT, ce sont des progestatifs qui sont porteurs d'effets androgéniques et estrogéniques pouvant avoir des conséquences au niveau de l'endomètre, et qui ont aussi des effets métaboliques néfastes.

Pour les mêmes raisons que celles évoquées ci-dessus, aucune des nombreuses publications consacrées au traitement combiné continu de la ménopause ne peut

affecter la présente invention puisqu' aucune de ces publications ne traite d'une association d'acétate de nomegestrol avec un estrogène. C'est par exemple le cas d'associations d'estradiol et d'acétate de norethistérone (STADBERG et al, 1996; DOREN et SCHNEIDER, 1996; DOREN et al, 1997; EIKEN et al, 1997; PIEGSA et
5 al, 1997; HART et al, 1998), d'estradiol et de médrogestone (AFFINITO et al, 1998), d'estradiol et de norgestrel (WOLFE et PLUNKETT, 1994), de valérianate d'estradiol et d'acétate de chlormadinone (RAUCH et TAUBERT, 1993), d'estrogènes conjugués équins avec l'acétate de medroxyprogestérone (REUBINOFF et al, 1995; WOLFE et HUFF, 1995; MIZUNUMA et al, 1997) ou la medrogestone (RECKER et
10 al, 1999).

b) le fait qu'il s'agit d'une association estroprogestative qui se différencie de l'association précédemment brevetée par la Société Demanderesse

En effet, le brevet français 2.754.179 au nom de la Société Demanderesse revendiquait une association d'estradiol et d'acétate de nomegestrol pour le
15 traitement substitutif combiné de la ménopause. La fourchette de doses revendiquée sur la base de l'expérience antérieure de l'acétate de nomegestrol dans le traitement séquentiel, allait de 1,5 à 3,75 mg, et se situait de préférence à 2,5 mg. Or les essais cliniques de plus grande échelle ont montré que, de façon inattendue, des doses
20 très inférieures d'acétate de nomegestrol, et notamment de 0,325 à 1,25 mg, étaient capables d'assurer l'atrophie endométriale et un très bon contrôle des saignements. Cette observation est importante puisqu'elle permet de diminuer davantage les doses d'acétate de nomegestrol et donc de pouvoir l'utiliser avec une sécurité d'emploi encore accrue.

25 Les doses d'estradiol revendiquées dans ce brevet s'échelonnaient de 0,5 à 3 mg. Les mêmes doses d'estradiol sont utilisées ici, mais le rapport Estrogène / progestatif se trouve sensiblement modifié : 1 :5 au lieu de 6 :1.

c) la méthode de fabrication des formes pharmaceutiques adéquates.

30 L'invention concerne une méthode de fabrication qui permet de réunir dans une même forme pharmaceutique les deux principes actifs.

Les compositions selon l'invention, à base d'acétate de nomégestrol et d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins sont administrés de façon continue ou intermittente (de 21 à 28 jours par mois).

5 Selon un mode d'exécution particulier de l'invention, les compositions contiennent une quantité d'acétate de nomegestrol s'échelonnant de 0,3 à 1,5 mg et une quantité d'estradiol libre ou estérifié, ou d'estrogènes conjugués équins s'échelonnant de 0,3 à 3 mg. De préférence, les formulations optimales contiennent de 0,625 à 1,25 mg d'acétate de nomegestrol associé à 0,5 à 1,5 mg d'estradiol libre ou 1,5 à 2 mg d'ester d'estradiol ou 0,312 à 0,625 mg d'estrogènes conjugués
10 équins, par prise journalière.

Ce mode d'administration combiné est indiqué chez les femmes ménopausées, naturellement ou chirurgicalement ; la combinaison estroprogestative est destinée à compenser les troubles fonctionnels entraînés par l'hypoestrogénie de la
15 ménopause, tout en maintenant une atrophie de l'endomètre et en évitant chez une majorité d'entre elles l'apparition d'hémorragie de privation.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention des nouvelles compositions pharmaceutiques qui consiste à mélanger les principes actifs : acétate
20 de nomegestrol et estradiol libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins avec un ou des excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les excipients on pourra citer les agents liants et solubilisants, les agents de
25 compression, les agents de désintégration et les agents de glissement.

On peut soumettre ce mélange à une compression directe ou en plusieurs étapes pour former des comprimés que l'on peut protéger en surface, si désiré, par pelliculage, enrobage ou dragéification. La production de comprimés par
30 compression directe permet de réduire au maximum la proportion d'agents de dilution, d'agents liants, d'agents de désintégration et d'agents de glissement.

La production de gélules pourra se faire en mélangeant les principes actifs à un diluant inerte et à un agent de glissement.

Les comprimés renferment, en particulier, des agents de dilution de la masse comme le lactose, le sorbitol pour compression directe, commercialisé sous la dénomination NEOSORB 60, le Palatinite qui est la marque déposée pour désigner un mélange équimolaire d'isomère de [D]glucopyranosido 1,6-mannitol et de
5 [D]glucopyranosido 1,6-glucitol cristallisé avec deux molécules d'eau, le mannitol, le sorbitol ou le mélange lactose/PVP vendu sous la dénomination Ludipress.

Les agents liants de compression sont en général des celluloses microcristallines comme celles vendues sous la dénomination AVICEL PH 101 ou AVICEL PH 102.

La polyvinylpyrrolidone joue également un rôle important et facilite l'agglomération
10 des poudres et la compressibilité de la masse. On utilise à cette fin des polyvinylpyrrolidones de poids moléculaire compris entre 10000 et 30000 comme la Povidone, le Kollidon de grade compris entre 12 et 30.

Le mélange contient également des agents de glissement ou anti-électrostatiques qui évitent que la poudre ne s'agglomère dans les trémies d'alimentation. On peut
15 citer, à cet égard, les silices colloïdales vendues sous la dénomination AEROSIL 100 ou AEROSIL 200.

Le mélange contient aussi des agents de désintégration qui permettent une désintégration ou un délitement conforme aux normes pharmaceutiques. On pourra citer comme agents de désintégration utiles, les polymères de vinylpyrrolidones
20 réticulées telles que celles vendues sous les dénominations Polyplasdone ou Polyclar AT, les carboxyméthylamidons comme ceux vendus sous les dénominations Amijel ou Explotab, les carboxyméthylcelluloses réticulées comme le composé vendu sous la dénomination AC-DI-SOL.

En outre, la préparation contient des agents de lubrification qui facilitent la
25 compression et l'éjection du comprimé sur les machines à comprimer. On pourra citer comme agents de lubrification, le palmitostéarate de glycérol vendu sous la dénomination Précirol, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou le Talc.

Après compression, les comprimés peuvent être enrobés pour assurer leur conservation ou faciliter leur déglutition.

30 Les agents d'enrobage sont soit cellulotiques comme le phtalate de cellulose (Sepifilm, Pharmacoat), soit polyvinyliques du type OPADRY PVA ou Sépifilm ECL, soit saccharotiques comme le sucre pour dragéification du type Sépisperse DR, AS, AP, OU K (colorés).

Les comprimés enrobés ou non, peuvent, en outre, être colorés en surface ou dans la masse, par des colorants minéraux, végétaux ou synthétiques (par ex. laque au jaune de quinoléine ou E 104 ou oxydes de fer).

Les proportions des différents constituants varient selon la nature du comprimé à réaliser.

Les agents de dilution varient de 20 à 75 % de la masse totale, les agents de glissement de 0,1 à 2 % de la masse totale, les agents liants de compression varient de 2 à 20 %, la polyvinylpyrrolidone de 0,5 à 15 %, les agents de désintégration varient de 2 à 5,5 % pour la polyvinylpyrrolidone réticulée ou pour le carboxyméthylamidon, de 2,0 à 3,0 % pour la croscarmellose.

Les quantités d'agents de lubrification varient en fonction de la nature de l'agent de 0,1 à 3,0 %.

Les compositions selon l'invention sont destinées à être administrées une fois par jour. Cependant, en fonction des besoins thérapeutiques, l'administration peut être fragmentée (deux fois par jour) ou bien au contraire, renouvelée (deux comprimés par jour).

Les exemples suivants illustrent l'invention. Ils ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE I : exemples de formulations

L'association d'acétate de nomegestrol et d'estradiol est présentée sous forme de comprimés nus ou pelliculés.

On pourra soit soumettre le mélange des ingrédients à une compression directe, soit réaliser au préalable un prémélange d'estradiol puis y incorporer l'acétate de nomegestrol et le reste des excipients sous forme sèche. Le prémélange d'estradiol est fabriqué par dissolution de l'estradiol dans une solution alcoolique de cellulose microcristalline, PVP et lactose, puis séchage, broyage et calibrage. Ce procédé est avantageux car les comprimés fabriqués à partir d'un prémélange d'estradiol présentent un profil de dissolution de l'estradiol sensiblement amélioré par rapport à ceux qui sont fabriqués en compression directe.

Le mélange final pourra contenir de 1,5 à 5 % d'estradiol dans de la povidone (5 à 25%), de la cellulose microcristalline (5 à 15 %) et du lactose (qsp 100%). Il pourra être avantageux d'introduire un agent anti-oxydant tel que par exemple l'alpha-tocophérol ou l'acide ascorbique, lors de la fabrication du prémélange.

. On pourra citer comme exemple de prémélange :

FORMULATIONS	en mg / 1 Comprimé	en %
Estradiol	1,50	1,82
PVP K25	13,50	16,36
Lactose 8195	60,00	72,73
Cellulose microcristal	7,50	9,09
TOTAL EN SEC	82,50	100,00

5 Ce prémélange est introduit dans le mélange final pour obtenir un comprimé par compression directe.

Les comprimés terminés, nus, pèsent en général de 60 à 200 mg et ont la formule globale suivante :

FORMULATIONS DES COMPRIMES NUS

10 **Composition**

	en mg/par comprimé
- Estradiol (prémélange qsp)	0,3 à 3,0
- Acétate de nomegestrol	0,300 à 1,500
- Silice colloïdale	0,400 à 2,000
- Crospovidone	2,500 à 4,000
- Lactose	60,000 à 80,000
- Cellulose	10,000 à 25,000
- Acide stéarique	0,900 à 3,00
- Talc	0,450 à 1,500

A titre d'exemple, on pourra citer les comprimés pesant 185 mg, de formule suivante :

15

Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 185 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 185 mg	FU %
	Estradiol	1,500	0,811
	Acétate de nomegestrol	0,625	0,338
5	Lactose	131,790	71,238
	Cellulose (Avicel PH 101)	27,810	15,032
	Povidone (K25)	13,500	7,297
	Précirrol AT05	2,780	1,503
	Silice colloïdale (Aérosil 200)	1,000	0,540
10	Crospovidone (Polyplasdone XL) ²	6,000	3,243
	TOTAL	185,00	100,00

15 Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 185 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 185 mg	FU %
	Estradiol	0,500	0,270
	Acétate de nomegestrol	0,625	0,339
20	Lactose	136,787	73,934
	Cellulose (Avicel PH 101)	32,813	17,736
	Povidone (K25)	4,500	2,432
	Précirrol AT05	2,775	1,500
	Silice colloïdale (Aérosil 200)	1,000	0,540
25	Crospovidone (Polyplasdone XL)	6,000	3,243
	TOTAL	185,00	100,00

30 Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 120 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 120 mg	FU %
	Estradiol	1,500	1,250
	Acétate de nomegestrol	1,250	1,042
	Lactose	84,000	70,000
35	Cellulose (Avicel PH 101)	11,250	9,375
	Povidone (K25)	13,500	11,250
	Silice colloïdale (Aérosil 200)	1,000	0,833
	Crospovidone (Polyplasdone XL)	3,000	2,500

	Stéarate de magnésium	1,000	0,833
	Talc	1,000	0,833
	Acide stéarique AC/50VG	2,500	2,083
5	TOTAL	120,00	100,00

Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 120 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 120 mg	FU %
10	Estradiol	0,500	0,417
	Acétate de nomegestrol	0,625	0,521
	Lactose	89,000	74,167
	Cellulose (Avicel PH 101)	16,875	14,062
15	Povidone (K25)	4,500	3,750
	Silice colloïdale (Aérosil 200)	1,000	0,833
	Crospovidone (Polyplasdone XL)	3,000	2,500
	Stéarate de magnésium (végétal)	1,000	0,833
	Talc	1,000	0,833
20	Acide stéarique AC/50VG (végétal)	2,500	2,083
	TOTAL	120,00	100,00

Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 80 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 80 mg	FU %
25	Estradiol	0,500	0,625
	Acétate de nomegestrol	0,625	0,781
30	Kollidon 25	4,500	5,625
	Lactose M	59,735	74,669
	Cellulose (Avicel PH 101)	12,000	15,000
	Crospovidone(Polyplasdone XL)	0,800	1,000
	Talc	0,700	0,875
35	Silice colloïdale (Aérosil 200)	0,440	0,550
	Stéarate de magnésium (végétal)	0,700	0,875
	TOTAL	80,0	100,00

Exemple de formulations (FU = formulation unitaire) comprimés de 80 mg

	FORMULATIONS	FU mg/1 cp 80 mg	FU %
5	Estradiol	1,000	1,250
	Acétate de nomegestrol	1,250	1,563
	Kollidon 25	9,000	11,250
	Lactose M	54,110	67,637
	Cellulose (Avicel PH 101)	12,000	15,000
10	Crospovidone(Polyplasdone XL)	0,800	1,000
	Talc	0,700	0,875
	Silice colloïdale (Aérosil 200)	0,440	0,550
	Stéarate de magnésium (végétal)	0,700	0,875
	TOTAL	80,00	100,00

Ces comprimés peuvent être pelliculés avec par exemple :

- des agents de pelliculage à base d'alcool polyvinylique de type OPADRY PVA "barrière humidité" (alcool polyvinylique, dioxyde de titane, talc purifié, lécithine, gomme xanthane, pigments, laques),

20 ou

- des agents de pelliculage à base de cellulose de type SEPIFILM L.P. [H.P.M.C. (hydroxypropylméthylcellulose)], cellulose microcristalline, acide stéarique, pigments, laques).

25 Exemple II

Dissociation des effets antimitotiques et différenciant de l'acétate de nomegestrol sur la cellule endométriale

30 Des femmes ménopausées, naturellement ou chirurgicalement, ont été soumises à un traitement estroprogestatif séquentiel. Elles ont reçu de J1 à J12, 30 µg d'éthinyl estradiol puis du 13^{ème} au 22^{ème} jour la même dose d'éthinyl estradiol associée à différentes doses d'acétate de nomegestrol ou d'acétate de chlormadinone. Les doses étaient les suivantes :

acétate de nomegestrol en mg :	0,1	0,25	0,5	1		2,5	5	et 10
acétate de chlormadinone en mg :	0,1		0,5	1	2		5	et 10

Le nombre de femmes était compris entre 2 et 11 selon les groupes.

Il y avait ensuite une pose thérapeutique de 7 jours, suivie par un 2^{ème} cycle traité.

Les paramètres pris en compte ont été :

- 5 - le délai de survenue des règles après l'arrêt du traitement après le 1^{er} et le 2^{ème} cycle de traitement ;
- l'aspect histologique de l'endomètre récupéré lors d'une biopsie réalisée entre le 17^{ème} et le 20^{ème} jour du second cycle.

10 Les résultats montrent que :

- le délai d'apparition des règles est fonction de la dose et similaire pour les 2 produits. La dose nécessaire pour que les règles n'apparaissent pas avant la fin du traitement est comprise entre 0,2 et 0,3 mg/j pour les 2 produits (tab 1);
- 15 • la transformation de l'endomètre en endomètre sécrétoire est totale avec les 2 produits à partir de 1 mg/j ; elle diminue pour les doses les plus élevées (10 mg/j) ;
- l'activité de prolifération, exprimée par le nombre de mitoses dans les cellules glandulaires apparaît plus fortement inhibée par l'acétate de nomegestrol que par l'acétate de chlormadinone. Il n'y a plus de mitose chez 20 les femmes traitées avec une dose égale ou supérieure à 0,5 mg/j d'acétate de nomegestrol alors que les mitoses sont encore présentes avec une dose quotidienne de 1 mg/j d'acétate de chlormadinone (tab 2).

25 On peut donc conclure qu'au niveau endométrial, l'acétate de nomegestrol et l'acétate de chlormadinone ne sont pas comparables : l'activité de transformation sécrétoire est comparable mais l'acétate de nomegestrol se caractérise par une très forte activité antimitotique et antiproliférative.

Tableau 1 : Délai d'apparition des règles (jours) après l'arrêt du traitement

Progestatif	Dose (mg/j)							
	0,1	0,25	0,5	1,0	2,0	2,5	5	10
Acétate de nomegestrol	- 0,5 ± 1,5	- 0,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	2,7 ± 0,2		3,2 ± 0,2	4,3 ± 0,4	3,8 ± 0,8
Acétate de Chlormadinone	- 2,3 ± 0,5		2,0 ± 0,6	3,0	3,8 ± 0,3		5,5 ± 1,5	5,5 ± 0,5

Tableau 2 : Evaluation du nombre de mitoses

5

(% de section avec présence des mitoses)

		Dose (mg/j)							
		0,1	0,25	0,5	1	2	2,5	5	10
Glandes	Acétate de nomegestrol	50	50	0	0	0	0	0	30
	Acétate de Chlormadinone	90			50	0		0	0

EXEMPLE III

10

Une étude a été conduite pour tester les effets sur l'endomètre de l'association combinée continue d'une dose d'estradiol oral, équivalente à 1,5 mg et de plusieurs doses d'acétate de nomegestrol.

Elle a consisté à traiter pendant 6 mois consécutifs 179 femmes ménopausées depuis au moins 3 ans, par 1,5 mg par jour d'estradiol combinés en continu avec 4 doses différentes d'acétate de nomegestrol : 5 mg/jour (n=47) ; 2,5 mg/jour (n=42) ; 1,25 mg/jour (n=43) et 0,625 mg/jour (n=47).

5

L'impact de ces 4 associations sur l'endomètre a été évalué en recueillant les caractéristiques des saignements génitaux, en mesurant l'épaisseur de l'endomètre par échographie endovaginale avant et en fin de traitement et en réalisant une biopsie de l'endomètre avant et en fin de traitement.

10

Le pourcentage des femmes n'ayant présenté aucun saignement génital durant la totalité du traitement a été respectivement de 42,5 – 58,1 – 52,4 et 68,1%, avec les doses de 0,625 – 1,25 – 2,5 et 5 mg d'acétate de nomegestrol par jour. Les pourcentages observés ne sont pas statistiquement différents entre groupes, mais la relation entre dose et incidence des saignements est significative.

15

Les tableaux ci-joints indiquent pour chaque dose d'acétate de nomegestrol les résultats de l'examen échographique et de la biopsie de l'endomètre réalisés à la fin des 6 mois de traitement.

20

En fin de traitement, l'épaisseur moyenne de l'endomètre n'est pas différente entre les groupes. L'augmentation de l'épaisseur endométriale sous traitement est de 0,39 mm en moyenne avec la plus faible dose d'acétate de nomegestrol. Cet accroissement augmente légèrement avec la dose, pour atteindre 1,56 mm dans le groupe des femmes recevant 5 mg/jour de progestatif, mais la relation entre variation de l'épaisseur et variation de dose n'atteint pas le seuil de la signification statistique.

25

Les biopsies de l'endomètre examinées en fin d'étude n'ont révélé aucun aspect prolifératif ou hyperplasique de la muqueuse utérine. Le plus fort pourcentage d'endomètres sécrétoires a été observé chez les femmes ayant reçu la plus forte dose de progestatif ; il diminue de façon progressive et statistiquement significative avec la dose. Au contraire, le plus fort pourcentage d'endomètres atrophiques a été constaté avec la plus faible dose de progestatif et il baisse avec la dose.

30

Ces résultats sont inattendus dans la mesure où ils montrent que de faibles doses d'acétate de nomegestrol administrées de façon combinée continue avec un estrogène sont capables d'empêcher la croissance de la muqueuse utérine et de la maintenir dans un état atrophique alors que, contrairement aux doses plus fortes, elles sont insuffisantes pour engendrer une transformation sécrétoire de l'endomètre.

Cette étude met ainsi en évidence un découplage surprenant de l'effet anti-estrogène et de l'effet progestatif de l'acétate de nomegestrol, administré de façon combinée continue avec les estrogènes.

L'effet anti-estrogène est prépondérant puisqu'il est décelable lorsque le progestatif, administré en continu avec un estrogène, est donné à des doses faibles. Ces doses sont insuffisantes pour entraîner les transformations sécrétoires de la muqueuse utérine. A plus fortes doses et avec le même schéma thérapeutique, l'effet sécrétoire prédomine, sans toutefois permettre une prolifération excessive de l'endomètre.

Tableau I – Epaisseur endométriale après 6 mois de traitement par plusieurs associations combinées continues à base d'estradiol (2 mg de valérate d'estradiol) et d'acétate de nomégestrol (NOMAC) à plusieurs doses

Doses de NOMAC (mg/l)	0,625 (n = 35)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 41)
Epaisseur moyenne en fin de traitement (mm)	3,18 (1,65)	4,05 (3,75)	3,93 (2,10)	3,83 (2,72)
Augmentation moyenne de l'épaisseur sous traitement (mm)	0,39 (1,67)	1,12 (3,67)	1,36 (1,54)	1,57 (2,39)

() = écart standard

Tableau 2 – Aspect histologique de l'endomètre après 6 mois de traitement par plusieurs associations combinées continues contenant de l'estradiol (2 mg de valérate d'estradiol) et d'acétate de nomégestrol (NOMAC) à plusieurs doses

Doses de NOMAC (mg/j)	0,625 (n = 32)	1,25 (n = 33)	2,5 (n = 34)	5 (n = 40)
Absence d'endomètre	5 (15,6)	10 (30,3)	3 (8,8)	3 (7,5)
Endomètre atrophique	19 (59,4)	10 (30,3)	8 (23,5)	3 (7,5)
Endomètre sécrétoire	8 (25,0)	12 (36,4)	22 (64,7)	34 (85,0)
Polype	0	1 (3,0)	1 (2,9)	0

() = pourcentage Aucun endomètre prolifératif ou hyperplasique

REVENDICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques hormonales caractérisées en ce qu'elles sont formées d'une association estroprogestative combinée destinée à l'administration par voie orale et permettant d'administrer simultanément un composant estrogénique à une dose s'échelonnant de 0,3 à 3 mg, et un composant progestatif dérivé de la 19-norprogestérone à une dose s'échelonnant de 0,3 à 1,5 mg, en association ou en mélange avec un ou plusieurs excipients non toxiques, inertes, pharmaceutiquement acceptables.
2. Compositions estroprogestatives selon la revendication 1, dans lesquelles l'estrogène est le 17 β -estradiol, libre ou estérifié, ou des estrogènes conjugués équins.
3. Compositions estroprogestatives selon la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est le 17 β -estradiol.
4. Compositions estroprogestatives selon la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est un ester d'estradiol, comme notamment le valérate d'estradiol.
5. Compositions estroprogestatives selon la revendication 2, dans lesquelles l'estrogène est constitué par des estrogènes conjugués équins.
6. Compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 5, dans lesquelles l'estradiol libre ou estérifié, ou un estrogène conjugué équin, est présent à une dose allant de 0,3 à 3 mg par prise unitaire.
7. Compositions estroprogestatives selon la revendication 3, dans lesquelles l'estradiol libre est présent de préférence à une dose de 0,5 à 1,5 mg par prise unitaire.
8. Compositions estroprogestatives selon la revendication 4, dans lesquelles l'ester d'estradiol est présent de préférence à une dose de 1,5 à 2 mg par prise unitaire.

9. Compositions estroprogestatives selon la revendication 5, dans lesquelles l'estrogène conjugué équin est présent de préférence à une dose de 0,312 à 0,625 mg par prise unitaire.

5 10. Compositions estroprogestatives selon les revendications 1 à 9, dans lesquelles le progestatif est le nomegestrol ou un de ses esters,

11. Compositions estroprogestatives selon la revendication 10, dans lesquelles le progestatif est l'acétate de nomegestrol.

10

12. Compositions estroprogestatives selon les revendications 10 et 11, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent à une dose allant de 0,3 à 1,5 mg par prise unitaire.

15 13. Composition estroprogestatives selon les revendications 10 à 12, dans lesquelles l'acétate de nomegestrol est présent à une dose comprise entre 0,625 et 1,25 mg par prise unitaire.

20 14. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 13, en vue de la production d'un médicament destiné à traiter les carences estrogéniques chez la femme ménopausée.

25 15. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 13, en vue de la production d'un médicament destiné à prévenir l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires chez la femme ménopausée.

16. Utilisation du mélange estroprogestatif selon l'une des revendications 1 à 13, en vue de la production d'un médicament destiné à être administré de façon continue ou intermittente.

30

17. Procédé de préparation de nouvelles compositions estroprogestatives selon l'une des revendications 1 à 13, dans lequel le principe actif estrogénique et le principe actif progestatif sont mélangés ou incorporés à un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/57 A61P5/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 136 011 A (E.R.PLUNKETT) 3 April 1985 (1985-04-03) cited in the application claims 1-4,6 page 1, line 20 -page 2, line 1 ---	1-9, 14-17
X	FR 2 754 179 A (LABORATOIRE THERAMEX) 10 April 1998 (1998-04-10) cited in the application claims 1-9,11,12,14,15 ---	1-12, 14-17
X	US 5 208 225 A (R.M.BOISSONNEAULT) 4 May 1993 (1993-05-04) claim 1 column 1, line 55-68 column 3, line 22-34 -----	1,14-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 April 2001

Date of mailing of the international search report

17/04/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/02939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 136011 A	03-04-1985	US 4826831 A	02-05-1989
		AT 147987 T	15-02-1997
		AU 582540 B	06-04-1989
		AU 3140584 A	07-02-1985
		CA 1240927 A	23-08-1988
		DE 3486442 D	06-03-1997
		DE 3486442 T	05-06-1997
		DK 377084 A, B	06-02-1985
		IL 72556 A	15-05-1989
		JP 6035388 B	11-05-1994
		JP 60100520 A	04-06-1985
		LU 90107 A	17-12-1997
		LU 90343 A	29-03-1999
		LU 90696 A	13-02-2001
		LU 90697 A	13-02-2001
		MX 9203720 A	31-07-1992
		NZ 209066 A	08-01-1988
		PH 24052 A	05-03-1990
		US RE36247 E	06-07-1999
		ZA 8406077 D	27-03-1985
FR 2754179 A	10-04-1998	AU 4627397 A	05-05-1998
		BR 9712274 A	31-08-1999
		CN 1239893 A	29-12-1999
		EP 0956022 A	17-11-1999
		WO 9815279 A	16-04-1998
		HU 9904508 A	28-06-2000
		NO 991593 A	07-06-1999
		PL 332610 A	27-09-1999
		SK 43899 A	10-12-1999
		TR 9900764 T	21-07-1999
US 5208225 A	04-05-1993	AT 94392 T	15-10-1993
		AU 599082 B	12-07-1990
		AU 6913087 A	03-09-1987
		CA 1300017 A	05-05-1992
		DE 3787386 D	21-10-1993
		DE 3787386 T	05-05-1994
		DK 99987 A	28-08-1987
		EP 0235090 A	02-09-1987
		ES 2059403 T	16-11-1994
		HK 182795 A	08-12-1995
		JP 2942560 B	30-08-1999
		JP 62205024 A	09-09-1987
		ZA 8700332 A	26-08-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02939

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/57 A61P5/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 136 011 A (E.R.PLUNKETT) 3 avril 1985 (1985-04-03) cité dans la demande revendications 1-4,6 page 1, ligne 20 -page 2, ligne 1 ---	1-9, 14-17
X	FR 2 754 179 A (LABORATOIRE THERAMEX) 10 avril 1998 (1998-04-10) cité dans la demande revendications 1-9,11,12,14,15 ---	1-12, 14-17
X	US 5 208 225 A (R.M.BOISSONNEAULT) 4 mai 1993 (1993-05-04) revendication 1 colonne 1, ligne 55-68 colonne 3, ligne 22-34 -----	1,14-17

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 avril 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/04/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/02939

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 136011 A	03-04-1985	US 4826831 A	02-05-1989
		AT 147987 T	15-02-1997
		AU 582540 B	06-04-1989
		AU 3140584 A	07-02-1985
		CA 1240927 A	23-08-1988
		DE 3486442 D	06-03-1997
		DE 3486442 T	05-06-1997
		DK 377084 A,B	06-02-1985
		IL 72556 A	15-05-1989
		JP 6035388 B	11-05-1994
		JP 60100520 A	04-06-1985
		LU 90107 A	17-12-1997
		LU 90343 A	29-03-1999
		LU 90696 A	13-02-2001
		LU 90697 A	13-02-2001
		MX 9203720 A	31-07-1992
		NZ 209066 A	08-01-1988
		PH 24052 A	05-03-1990
		US RE36247 E	06-07-1999
		ZA 8406077 D	27-03-1985
FR 2754179 A	10-04-1998	AU 4627397 A	05-05-1998
		BR 9712274 A	31-08-1999
		CN 1239893 A	29-12-1999
		EP 0956022 A	17-11-1999
		WO 9815279 A	16-04-1998
		HU 9904508 A	28-06-2000
		NO 991593 A	07-06-1999
		PL 332610 A	27-09-1999
		SK 43899 A	10-12-1999
		TR 9900764 T	21-07-1999
US 5208225 A	04-05-1993	AT 94392 T	15-10-1993
		AU 599082 B	12-07-1990
		AU 6913087 A	03-09-1987
		CA 1300017 A	05-05-1992
		DE 3787386 D	21-10-1993
		DE 3787386 T	05-05-1994
		DK 99987 A	28-08-1987
		EP 0235090 A	02-09-1987
		ES 2059403 T	16-11-1994
		HK 182795 A	08-12-1995
		JP 2942560 B	30-08-1999
		JP 62205024 A	09-09-1987
		ZA 8700332 A	26-08-1987